

Prader-Willi Syndroom

Nieuwe inzichten en effecten
van groeihormoonbehandeling



Drs. D.A.M. Festen, arts-onderzoeker

Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Mw. P.M.C.C. van Eekelen, verpleegkundige

Prader-Willi Syndroom

Nieuwe inzichten en effecten van groeihormoonbehandeling



Drs. D.A.M. Festen, arts-onderzoeker

Prof.dr. A.C.S. Hokken-Koelega,
kinderarts-endocrinoloog

Mw. P.M.C.C. van Eekelen, verpleegkundige



Inhoud

Voorwoord

1. Inleiding
2. Groeihormoonbehandeling in het algemeen en in de praktijk
3. Lengtegroei en lichaamssamenstelling bij kinderen met PWS en effecten van GH-behandeling
4. Psychomotorische ontwikkeling bij kinderen met PWS en effecten van GH-behandeling
5. Slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen en effecten van GH-behandeling
6. Verband tussen slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen en psychomotorische ontwikkeling
7. Schildklierfunctie en suikerstofwisseling
8. Conclusies en aanbevelingen
9. Deelnemende ziekenhuizen
10. Milou

Voorwoord

Dit boekje geeft een overzicht van de resultaten van de groeihormoonstudie, die de afgelopen 6 jaar in Nederland is verricht bij kinderen met het Prader-Willi syndroom. De effecten van groeihormoon op groei, lichaamssamenstelling, psychische en motorische ontwikkeling, en ademhalingsstoornissen worden beschreven. Daarnaast wordt er ingegaan op wat groeihormoonbehandeling in de praktijk inhoudt. Ook worden er een aantal nieuwe inzichten in het Prader-Willi syndroom behandeld, welke zijn ontwikkeld in de loop van de studie.

Dit boekje is bestemd voor alle kinderen en hun ouders die mee hebben gewerkt aan de groeihormoonstudie en tevens voor degenen die in de komende jaren met groeihormoon willen gaan starten. Het boekje is verdeeld in hoofdstukken. Het laatste hoofdstuk geeft een beknopte samenvatting met conclusies en aanbevelingen. De kinderen zullen het boekje waarschijnlijk niet zelfstandig kunnen lezen en begrijpen. We hopen dat de ouders de informatie voor hen willen “vertalen”, in een taal die past bij hun ontwikkelingsleeftijd.

Graag willen we alle ouders en kinderen bedanken voor de goede samenwerking, enorme inzet, belangstelling en enthousiasme in de afgelopen jaren. Door jullie deelname konden een aantal belangrijke zaken, zoals effecten van groeihormoonbehandeling, onderzocht worden.

Ook willen we de kinderen van wie we de prachtige foto's mochten gebruiken in dit boekje en hun ouders in het bijzonder, bedanken voor hun toestemming daarvoor en natuurlijk willen we ook Milou bedanken voor haar mooie verhaal en Demi voor haar mooie tekening.

1. Inleiding

De meeste kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS) zijn klein vergeleken met hun leeftijdsgenootjes. Kinderen met PWS hebben een ongewone lichaamssamenstelling met een hoger percentage lichaamsvet en een lagere spiermassa dan hun leeftijdsgenootjes. Vaak, maar niet altijd, hebben zij een hoger lichaamsgewicht. Mede door hun lage spiermassa zijn de kinderen sneller vermoeid en kunnen zij minder lichamelijke activiteiten aan dan hun leeftijdsgenoten.

Tot 2002 waren er in het buitenland een paar studies verricht, die lieten zien dat groeihormoon (GH) behandeling een positief effect had op de lengtegroei en de lichaamssamenstelling bij kinderen met PWS, ook als er geen GH-tekort bestond. Uit deze korte-termijn studies kwam naar voren dat kinderen met PWS, die te klein waren voor hun leeftijd, een inhaalgroei lieten zien tijdens GH-behandeling. Wanneer zij voor het begin van de puberteit reeds groeihormoon kregen werd de lengte zelfs genormaliseerd. Echter niet alleen de lengtegroei, maar ook de verhouding tussen vet- en spiermassa leek gunstig te worden beïnvloed door groeihormoon.

Hoewel er in de literatuur dus een aantal gegevens beschikbaar waren over het effect van korte-termijn behandeling met GH, met name op de lengte en gewicht bij kinderen met PWS, waren er geen gegevens bekend waarbij gedurende langer dan één jaar de met GH behandelde kinderen met PWS vergeleken werden met kinderen met PWS van dezelfde leeftijd en geslacht zonder GH-behandeling.

De ouders van de deelnemende kinderen in de bovengenoemde studies rapporteerden bovendien vaak dat hun kinderen meer energie hadden (of minder snel moe waren) en dat er verbeteringen merkbaar waren in de sociale activiteiten van de kinderen en vermindering van de woede-uitbarstingen. Hoewel dit zeer belangrijke bevindingen zijn, was de invloed van GH-behandeling op gedrag en ontwikkeling in eerdere studies nog niet objectief onderzocht. Gezien het mogelijke belang voor kinderen met PWS werd daarom besloten om alle effecten van GH op een objectieve manier in kaart te brengen.

De diagnose PWS wordt op steeds vroegere leeftijd gesteld. Dit is het gevolg van toegenomen kennis van kinderartsen en neonatologen. Tezamen met de toegenomen beschikbaarheid van genetische tests, kan de diagnose PWS tegenwoordig op zeer jonge leeftijd bevestigd worden. Hierdoor is er sinds kort een groep zeer jonge kinderen, waarvan reeds vrij kort na de geboorte bekend is dat zij PWS hebben. Een nieuwe vraag die daardoor ontstond, was of vroegtijdig starten met GH-behandeling bij zeer jonge kinderen gunstig zou kunnen zijn voor de psychische en motorische ontwikkeling.

GH-behandeling met biosynthetisch GH wordt al jaren toegepast bij kinderen met andere oorzaken voor een te kleine lengte. Het is geruststellend dat GH veilig is bevonden bij deze kinderen. Echter, er zijn een aantal aspecten die speciale aandacht verdienen tijdens de behandeling van een kind met PWS en nog onvoldoende onderzocht waren. Met name op het gebied van slaap-gerelateerde ademhaling, suikerstofwisseling en schildklierfunctie waren aanvullende studies wenselijk. Dit in het bijzonder omdat bekend is dat kinderen met PWS vaker dan andere kinderen ademhalingsstoornissen hebben. Daarnaast is bij kinderen met overgewicht het risico op afwijkingen in de suikerstofwisseling verhoogd.

Om deze redenen is in Nederland in april 2002 gestart met een grote studie naar de effecten van GH-behandeling bij kinderen met PWS. De resultaten van deze studie worden beschreven in dit boekje.

Conclusies

De belangrijkste vraagstellingen van de Nederlandse GH studie bij kinderen met PWS waren het bestuderen van de effecten van GH-behandeling vs. geen GH-behandeling op:

1. *lengte, gewicht en lichaamssamenstelling*
2. *psychomotorische ontwikkeling, wanneer reeds op zeer jonge leeftijd gestart wordt met de behandeling*
3. *slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen*
4. *schildklierfunctie en suikerstofwisseling*

2. Groeihormoonbehandeling in het algemeen en in de praktijk

Hoe wordt Groeihormoon door het lichaam gemaakt?

Groeihormoon (GH) is het belangrijkste hormoon voor de groei. GH wordt gemaakt door de cellen van het zgn. hersenaanhangsel, de hypofyse. Boven de hypofyse ligt de hypothalamus. In de hypothalamus wordt, met bepaalde tijdsintervallen "GH releasing hormone" (GHRH) naar de hypofyse gezonden. Dit stimuleert de hypofyse tot het uitscheiden van GH in het bloed. Tevens wordt in de hypothalamus een "GH inhibiting hormone" (somatostatine) afgegeven dat een remmend effect heeft op de afgifte van GH. Er wordt verondersteld dat veel van de problemen waarmee personen met het PWS geconfronteerd worden, veroorzaakt worden door een minder goed functioneren van de hypothalamus.

Door het samenspel van GHRH en het somatostatine wordt de GH-uitscheiding in het bloed in de loop van de dag afwisselend gestimuleerd en geremd. Er zijn ongeveer 6 GH pieken per 24 uur, waarbij vooral 's nachts de hoogste GH-pieken in het bloed worden bereikt. Bij gezonde kinderen zijn de GH-spiegels in het bloed het hoogst tijdens de puberteitsgroeisput.

Groeihormoon heeft 2 belangrijke werkingsmechanismen: 1) een groeibevorderend effect op de cellen van de groeischijf door middel van een direct en indirect effect via de groeifactoren, en 2) een effect op de lichaamsstofwisseling zoals stimulatie van eiwitopbouw tot spier en een vermindering van het vetgehalte van vetcellen.

Hoe wordt bepaald of een kind zelf voldoende GH aanmaakt?

In het algemeen zal, als een kind een duidelijke groei-achterstand heeft verder onderzoek worden verricht naar de GH-spiegels in het bloed en zullen de bloedspiegels van de groeifactoren worden bepaald. Het bepalen van GH-spiegels op een willekeurig moment is niet zinvol. Dat komt doordat GH in pieken wordt afgegeven door de hypofyse. Als tijdens een willekeurig moment de GH spiegel in het bloed laag is geeft dat dus geen informatie over het vermogen van de hypofyse om groeihormoon aan te maken.

Er zijn daarom 2 manieren om het vermogen om GH aan te maken te testen:

1) GH-stimulatietests: Tijdens een GH-stimulatietest wordt de GH aanmaak gestimuleerd door toediening van Arginine of Clonidine. In de 2 uur die volgt op de toediening wordt gekeken of de stimulatie leidt tot een piek in de GH-aanmaak. Een maximale GH-spiegel met een waarde beneden de 20 IE (internationale eenheden)/liter wijst op een groeihormoontekort of GH-deficiëntie.

2) 24 uren groeihormoonprofiel: door met korte intervallen van 20 minuten het GH gehalte in het bloed te meten kan men nagaan of er zonder stimulatie in de loop van 24 uur voldoende GH in het bloed aanwezig is (zgn 24 uren profiel). Aan het begin van de test wordt een keer een intraveneus verblijfsnaaldje ingebracht, waardoor met een spuitje of via een pompje om de 20 minuten een klein beetje bloed wordt afgenomen. Deze test geeft een nauwkeuriger beeld van de spontane GH spiegels van een kind dan de GH stimulatietest.

Veel kinderen met PWS maken tijdens een GH stimulatietest niet zo weinig GH aan dat er sprake is van een echt GH tekort. Er is echter uit onderzoek gebleken dat kinderen met PWS, zowel kinderen met als zonder een tekort aan GH, goed reageren op GH-behandeling, voor wat betreft lengte en lichaamssamenstelling. Omdat zowel de GH stimulatietest als de 24 uren GH profielen belastende tests zijn, is er in het kader van de studie geen onderzoek gedaan naar de groeihormoon aanmaak van de deelnemende kinderen.

Groeihormoonbehandeling

Groeihormoonbehandeling wordt al meer dan 35 jaar toegepast om kinderen met een zeer kleine lengte door een GH tekort te behandelen. Tot 1985 werd GH uit menselijke hypofyzen bereid en was daardoor schaars en kostbaar. Door de ontwikkeling van biosynthetisch GH door middel van recombinante DNA technieken, waardoor menselijk identiek GH kon worden gemaakt, werd de schaarste van GH opgeheven. Hierdoor werd het mogelijk om de vele nog bestaande vragen betreffende de optimale dosering van GH en de frequentie van toediening te onderzoeken. Tevens bood het de mogelijkheid om te onderzoeken of ook kinderen die een zeer kleine lengte hebben om andere redenen, gebaat zouden zijn bij het toedienen van biosynthetisch GH.

Omdat biosynthetisch GH een kwetsbaar eiwithormoon is, dat door maagsap direct zou worden afgebroken als het als tablet ingenomen zou worden, moet het als onderhuidse injectie dagelijks worden toegediend. Dit gebeurt met behulp van een zgn. injectiepen met een zeer dun, kort naaldje. Om de werkzaamheid van het biosynthetisch GH te behouden moeten de ampullen met GH in de koelkast bewaard worden.

Voor de start van de GH-behandeling wordt door de arts of een verpleegkundige uitgebreide prik instructie gegeven. De beste prikplaatsen zijn de bovenbenen, de billen, het buikvet, of de achterkant van de armen. De injecties kunnen worden gegeven door de ouders of door de kinderen. Na een gewenningsperiode vormen de injecties voor de meeste kinderen, ook jonge kinderen, geen probleem. Afhankelijk van de mogelijkheden van de kinderen kunnen zij vanaf de leeftijd van ong. 8 jaar leren om zelfstandig GH toe te dienen.

GH wordt in het lichaam vooral tijdens het begin van de slaap door de hypofyse in het bloed uitgescheiden. Daarom wordt de onderhuidse injectie met biosynthetisch GH bij voorkeur gegeven kort voor het naar bed gaan.

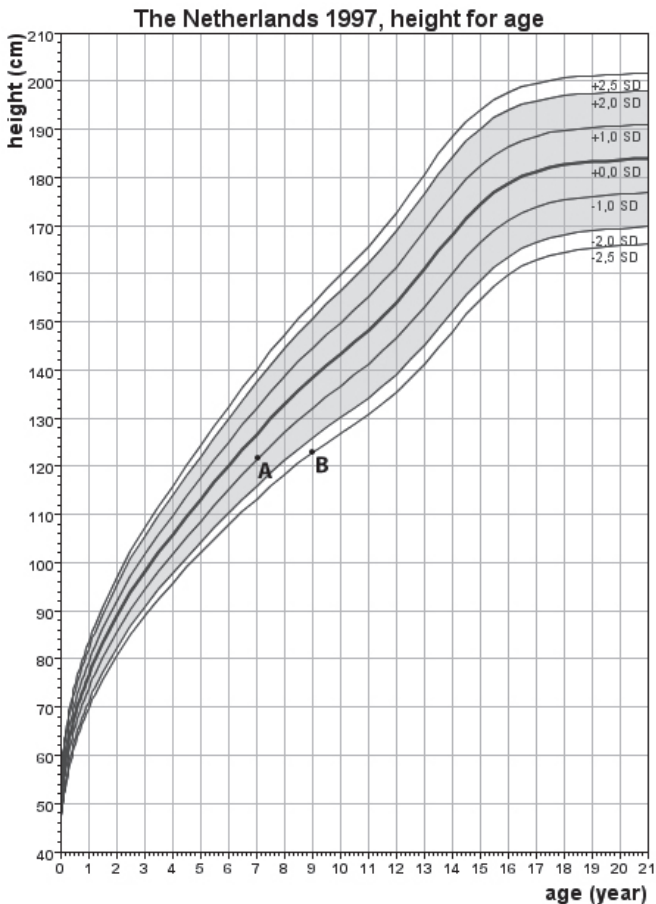
Inmiddels is er al veel ervaring opgedaan met GH-behandeling bij kinderen met groeistoornissen. Naast kinderen met PWS, worden ook kinderen met een groeihormoon tekort, chronische nierinsufficiëntie, Turner syndroom, en te kleine kinderen die te klein waren bij de geboorte met GH behandeld. Sinds kort worden ook volwassenen met een GH tekort met GH behandeld.

De groeicurve (definities)

De groei van kinderen wordt weergegeven in groeicurves. Deze geven aan wat een normale groei is voor kinderen van een bepaalde leeftijd. Onderstaand wordt één en ander verduidelijkt aan de hand van de groeicurve voor gezonde Nederlandse jongens.

Op de x-as staat de leeftijd en op de y-as de lengte. De middellijn wordt de mediaan genoemd. De betekenis hiervan is dat van 100 gezonde Nederlandse jongens, er 50 een grotere en 50 een kleinere lengte hebben. Het normale gebied is het gebied dat in de curve is gearceerd. Dat gebied wordt begrensd door de zgn. -2 en $+2$ standaard deviatie score (SDS) lijn. Alle lengtes binnen deze lijnen worden beschouwd als een normale lengte voor de leeftijd.

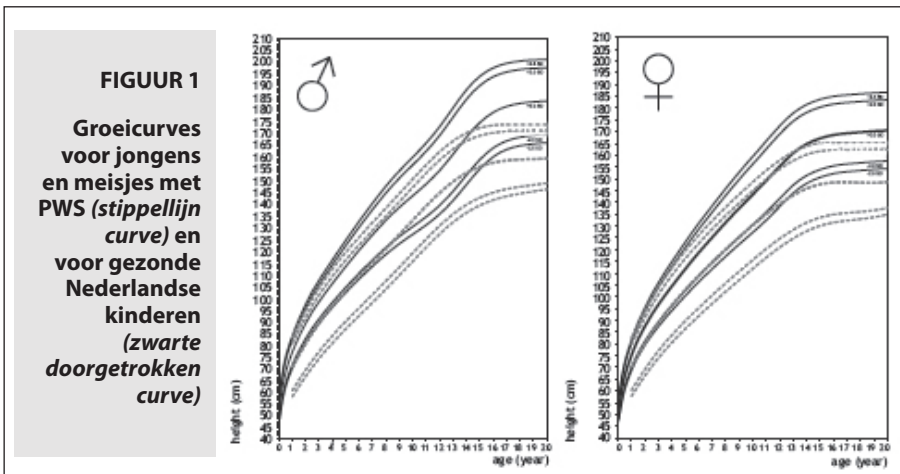
Wanneer een jongen een lengte heeft onder de -2 SDS, is hij te klein voor zijn leeftijd. Bijvoorbeeld punt A geeft de lengte weer van een jongen die kleiner is dan de mediaan maar toch een volkomen normale lengte heeft en punt B geeft de groei weer van een jongen die te klein is voor zijn leeftijd.



3. Effecten van GH-behandeling op lengtegroei en lichaamssamenstelling

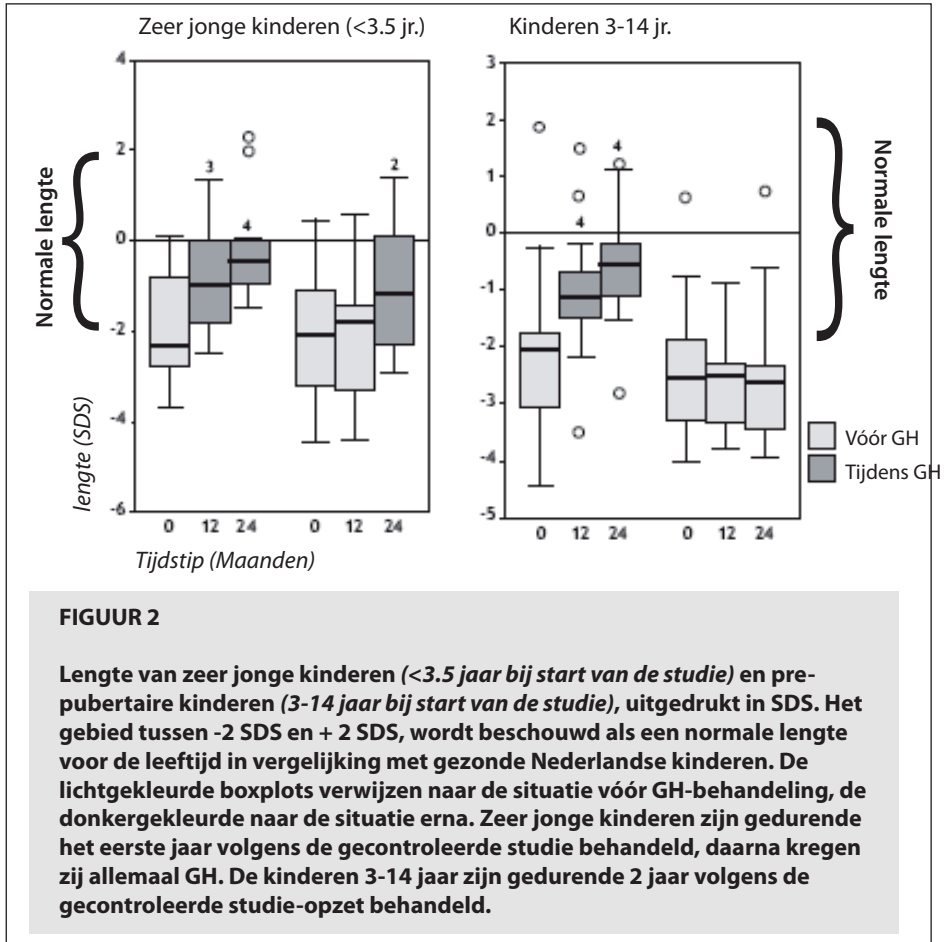
De lengtegroei verloopt bij kinderen met PWS meestal anders dan bij andere kinderen. Bij de geboorte is de lengte bij kinderen met PWS meestal binnen normale grenzen. Tijdens de eerste levensmaanden wordt de groei mogelijk belemmerd door onvoldoende voedselinname ten gevolge van spierslapte en bijbehorende voedingsproblemen.

Spontane inhaalgroei is zeldzaam en vaak is er wat afbuiging van de groei gedurende de eerste drie levensjaren. Daarna blijft de groeisnelheid nagenoeg normaal waarbij de lengte van de meeste kinderen met PWS ligt op de ondergrens van die van de gezonde Nederlandse kinderen (-2 SDS). De puberteitsgroei is echter meestal minder uitgesproken dan bij andere kinderen, ten gevolge waarvan er tijdens de puberteit nog een verdere afbuiging van de groeicurve kan plaatsvinden. De gemiddelde volwassen lengte voor een vrouw met PWS is 145 tot 150 cm en voor een man met PWS 155 tot 162 cm.

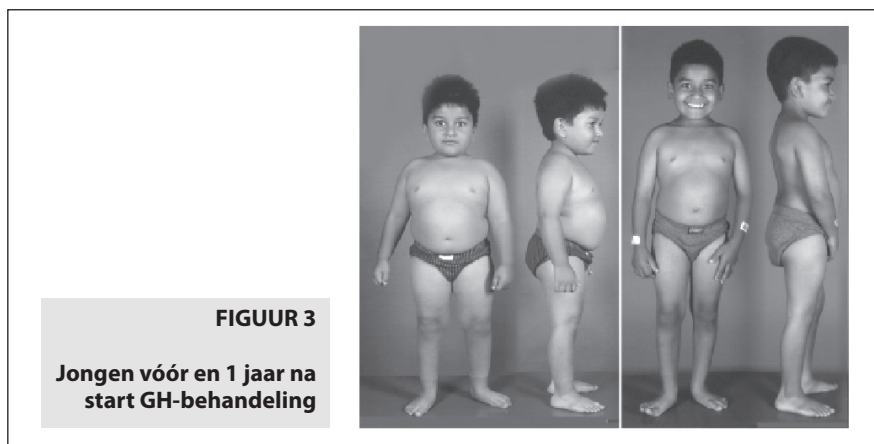


Om inzicht te krijgen in de lengtegroei en lichaamssamenstelling tijdens GH-behandeling bij kinderen met PWS werden de groeigegevens van 91 kinderen verzameld. Elke drie maanden werden lengte en gewicht gemeten. Daarnaast werd jaarlijks de lichaamssamenstelling gemeten met behulp van een DEXA scan. Via deze scan wordt een beeld verkregen van de vet-spierverhouding. Daarnaast zijn metingen van de hoofdromte, het linkeronderbeen, de linkervoet en de spanwijdte (de lengte van de uitgestrekte armen) verricht, bij alle kinderen ouder dan 3.5 jaar.

Na onafhankelijke loting werden de kinderen ingedeeld in 4 groepen. Twintig zeer jonge kinderen en 27 kinderen tussen 3-14 jaar werden behandeld met GH 1 mg/m²/dag. Hun resultaten werden vergeleken met die van 22 zeer jonge kinderen en 22 kinderen van 3-14 jaar die respectievelijk 1 en 2 jaar niet met GH behandeld werden (de "controlegroep").



Gedurende 1 jaar (zeer jonge kinderen) en 2 jaar (kinderen 3-14 jaar) GH-behandeling vonden we een volledige normalisatie van lengte, body mass index (BMI, gewicht/(lengte²)) en hoofdomtrek bij de meeste kinderen. De lichaamssamenstelling (uitgedrukt in standaard deviatiescores, SDS) verbeterde, maar werd niet helemaal normaal tijdens GH-behandeling. Tijdens GH-behandeling nam het vetpercentage af en de spiermassa toe, vergeleken met referentiewaarden voor kinderen met hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd. Dit is duidelijk te zien bij één van de deelnemende kinderen in Figuur 3.



Bij de deelnemende kinderen werd de hoeveelheid IGF-I bepaald. IGF-I is één van de belangrijkste groeifactoren die zijn werking uitoefent op de groeischijf en aangemaakt wordt onder invloed van GH. De IGF-I spiegels werden tijdens GH vrij hoog, dus kinderen met PWS zijn heel gevoelig voor GH. Mogelijk zouden sommige kinderen ook met een lagere dosis GH voldoende effect op lengtegroei en lichaamssamenstelling kunnen hebben.

Conclusies

1. *GH-behandeling leidt tot een normale lengte, BMI en hoofdomtrek voor de leeftijd bij de meeste kinderen*
2. *GH-behandeling leidt tot een afname van het vetpercentage en een toename van de spiermassa en een verbetering van de lichaamsverhoudingen*
3. *De IGF-I spiegels stegen bij een aantal kinderen tot hoge waarden. Dit wijst erop dat deze kinderen heel gevoelig zijn voor GH. Wellicht zouden deze kinderen ook met een lagere dosis GH een optimaal resultaat kunnen bereiken*

4. Effecten van groeihormoonbehandeling op mentale en motorische ontwikkeling bij zeer jonge kinderen met PWS

Dankzij toenemende kennis van kinderartsen en neonatologen en de beschikbaarheid van snelle genetische diagnostiek, wordt tegenwoordig de diagnose PWS al op zeer jonge leeftijd gesteld. Vaak naar aanleiding van de spierslapte met bijbehorende voedingsproblemen.

Het gevolg hiervan is dat er tegenwoordig steeds meer zeer jonge kinderen (onder de leeftijd van 3 jaar) zijn, waarvan bekend is dat zij PWS hebben.

Hierdoor stelde men zich de vraag, of vroegtijdig starten met GH-behandeling wellicht een gunstig effect zou hebben op de mentale en motorische ontwikkeling van deze zeer jonge kinderen. Op het moment dat de Nederlandse studie startte was onbekend of GH-behandeling een effect zou hebben op de psychische of motorische ontwikkeling.

Voor wat betreft effecten op psychische en motorische ontwikkeling heeft de Nederlandse groep samengewerkt met de Zweedse groep (Dr. A.C. Lindgren). Daardoor was het mogelijk een grotere groep kinderen te evalueren. Tijdens deze samenwerking werden er 43 kinderen geëvalueerd in de leeftijd van 0 tot 3 jaar. De psychische en motorische ontwikkeling werd getest en uitgedrukt als "de ontwikkelingsleeftijd". De ontwikkelingsleeftijd is de gemiddelde leeftijd waarop gezonde Nederlandse kinderen een bepaalde motorische of psychische vaardigheid onder de knie hebben. Om te kunnen vergelijken met de ontwikkeling bij leeftijdsgenootjes werd de psychische en motorische ontwikkeling uitgedrukt in "het percentage van de te verwachten ontwikkeling op basis van leeftijd". Uit de studie blijkt dat bij kinderen met PWS zowel de psychische als de motorische ontwikkeling lager is dan van leeftijdsgenootjes. Er is echter een groot verschil tussen de kinderen onderling. Verder was opvallend dat de motorische ontwikkeling in veel ernstigere mate was aangedaan dan de psychische ontwikkeling.

Vervolgens werd er gekeken hoe het verloop was van de psychische en motorische ontwikkeling in het jaar dat de kinderen in de controle- of de behandelgroep van de studie werden gevolgd.

FIGUUR 4

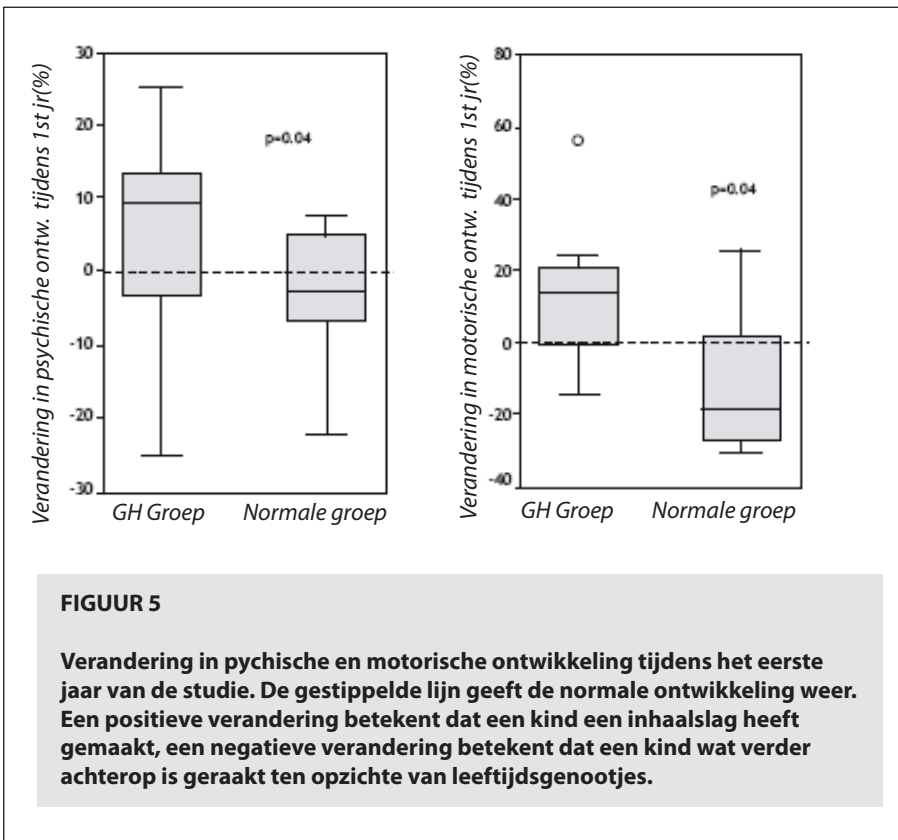
Eén van de deelnemende kinderen tijdens het onderzoek naar de psychische en motorische ontwikkeling.



De verandering in ontwikkeling werd weergegeven ten opzichte van de ontwikkeling bij gezonde leeftijdsgenootjes. Als een kind zich sneller ontwikkelde dan gezonde leeftijdsgenootjes (dus als het kind een "inhaalslag" maakte), dan werd dat weergegeven door een positieve ontwikkelingsverandering, als een kind zich in dat jaar even snel ontwikkelde als leeftijdsgenootjes, was de ontwikkelingsverandering in dat jaar 0%, en als een kind zich minder snel ontwikkelde dan leeftijdsgenootjes, was er sprake van een negatieve ontwikkelingsverandering.

Uit onze studie bleek dat kinderen die behandeld zijn met GH zich sneller ontwikkelden dan kinderen die niet met GH behandeld zijn in dat jaar, zowel op mentaal als op motorisch gebied. Wel was hier sprake van een grote onderlinge variatie.

Bovendien bleken kinderen met de minste motorische vaardigheden (de kinderen die nog niet in staat waren zelfstandig te gaan zitten, staan en lopen), het meeste baat te hebben bij GH-behandeling.



Uit deze onderzoeken blijkt dus dat vroegtijdig starten met GH-behandeling bij kinderen met PWS zinvol is. Verdere onderzoeken zijn nog nodig om te evalueren of ook op lange termijn het vroegtijdig behandelen bijdraagt tot een verbetering van het psychisch en motorisch functioneren.

Conclusies

1. *De achterstand in motorische ontwikkeling is bij zeer jonge kinderen met PWS vaak veel groter dan de achterstand in psychische ontwikkeling*
2. *Tijdens GH-behandeling verbetert zowel de psychische als de motorische ontwikkeling, hoewel er veel variatie is tussen de kinderen*
3. *Voor wat betreft de motorische ontwikkeling lijken de kinderen, die starten met GH-behandeling op het moment dat zij nog weinig motorische vaardigheden hebben ontwikkeld, het meeste baat te hebben bij GH-behandeling*

5. Slaap-gerelateerde ademhalingsproblemen en effecten van groeihormoonbehandeling

In de afgelopen jaren zijn ook in andere studies kinderen met Prader Willi Syndroom behandeld en gevolgd. Daarbij is aan het licht gekomen dat kinderen met Prader Willi Syndroom een kwetsbare groep vormen voor wat betreft ademhalingsproblemen. Nadere inventarisatie leerde dat ademhalingsproblemen met name kunnen voorkomen door de volgende oorzaken:

Extreme spierslapt

De uitgesproken slapt van de ademhalingsspieren leidt tot minder krachtige ademhaling en problemen met ophoesten en dit kan, vooral bij zeer jonge kinderen met Prader Willi Syndroom, problemen met de ademhaling geven. Dit lijkt vooral op te treden tijdens luchtweginfecties en verslikken.

Grote amandelen

Vooraf kinderen in de leeftijd van 3-6 jaar hebben dikwijls grote keel- en neusamandelen. Omdat kinderen met Prader Willi Syndroom iets nauwere en slappere bovenste luchtwegen hebben, kan dit bij hen tot belemmering van de ademhaling leiden. Ook oudere kinderen kunnen last hebben van grote amandelen. Belangrijke klachten die kunnen wijzen op vergrote amandelen zijn snurken en problemen tijdens het slikken.

Overgewicht

Mensen met overgewicht hebben vaak ademhalingsproblemen doordat het extra gewicht de ademhaling belemmert.

Aansturing van de ademhaling vanuit de hersenen

De ademhaling wordt vanuit de hersenen aangestuurd. Als in het bloed de concentratie koolzuur en ten opzichte van zuurstof te groot wordt moet dit resulteren in een aanpassing van het ademhalingstempo zodat er meer zuurstof in het bloed komt (een soort "thermostaatfunctie"). Het deel van de hersenen dat hiervoor verantwoordelijk is, lijkt bij mensen met Prader Willi Syndroom niet gevoelig genoeg te reageren, waardoor de concentratie zuurstof kan verminderen, zonder dat hierop door het lichaam gereageerd wordt met een aanpassing van het ademhalingstempo.

Weinig symptomen tijdens ziekte

Naast deze symptomen is een bijkomend probleem dat het bij kinderen met PWS niet altijd duidelijk is dat ze ziek zijn. Omdat koorts en braken minder vaak voorkomen dan bij andere kinderen en kinderen met PWS tevens een hogere pijndrempel hebben, kan het voorkomen dat ziek zijn niet altijd tijdig genoeg onderkend wordt. Waarschijnlijk maakt een combinatie van bovenstaande problemen dat kinderen met Prader Willi Syndroom extra kwetsbaar zijn voor ademhalingsproblemen, vooral tijdens luchtweginfecties en als er sprake is van overgewicht.

Er zijn een aantal kinderen met PWS beschreven die overleden ten gevolge van dergelijke ademhalingsproblemen. Extra alertheid is daarom zeer belangrijk. Daarom werd besloten om in het kader van de Nederlandse groeihormoonstudie, de ademhalingsproblemen bij kinderen met Prader Willi Syndroom te inventariseren. Om deze reden hebben we bij alle kinderen in de studie, gedurende een nacht de ademhaling gemeten tijdens een slaap-ademhalingregistratieonderzoek.

Door middel van een dergelijk onderzoek kan men meten of er tijdens de nacht periodes zonder ademhaling optreden (zogenoemde slaapapneus). Indien dit het geval is, is het mogelijk om onderscheid te maken tussen apneus die veroorzaakt worden door mechanische belemmering (bijvoorbeeld door grote amandelen) en obstructieve apneus, ofwel zogenoemde centrale apneus door onvoldoende aansturing vanuit de hersenen.

Indien er sprake is van mechanische belemmering wordt meestal geadviseerd om de amandelen te laten verwijderen. Het belang van deze studie was om aan de hand van de resultaten antwoord te kunnen geven op veelvoorkomende vragen van kinderartsen alsook van de ouders, met name:

- Komen ademhalingsproblemen voor bij alle kinderen met PWS?
- Is er een verbetering met toenemende leeftijd?
- Wat te doen tijdens luchtweginfecties?
- Wat is het effect van groeihormoonbehandeling op de ademhaling?



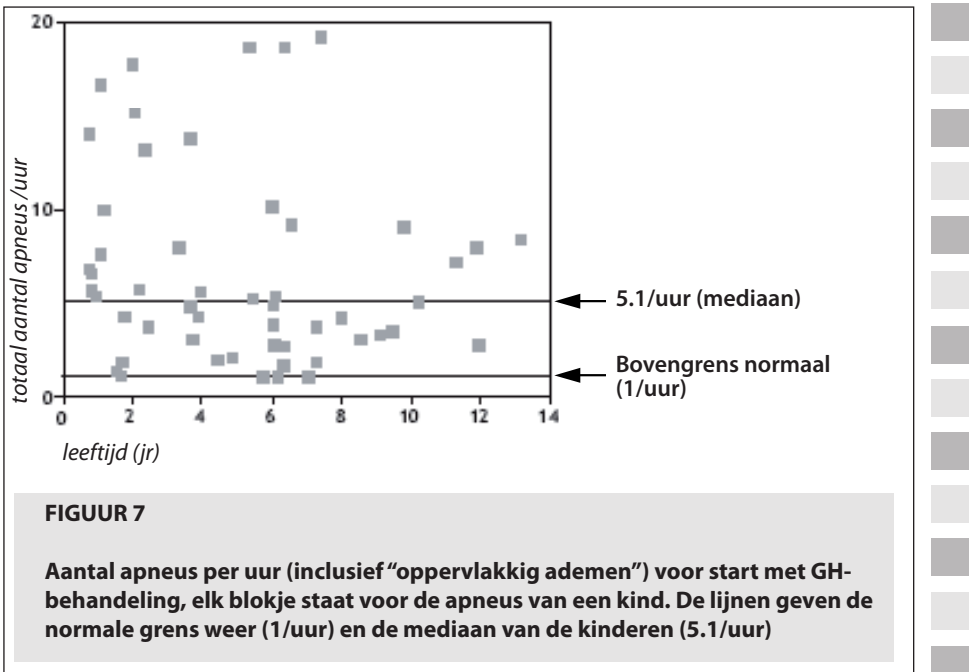
FIGUUR 6

Eén van de deelnemende kinderen tijdens slaap-ademhalingstest in het slaapcentrum te Zwolle,

Resultaten van de slaap-ademhalingsstudies

Om te onderzoeken hoe de ademhaling tijdens de slaap is, en daarna wat het effect van GH-behandeling op de ademhaling is, werden bij 53 kinderen slaap-ademhalingsstudies verricht, zowel vóór als tijdens GH-behandeling. Hieruit bleek dat er inderdaad relatief veel ademhalingsstoornissen zijn. Verrassend was, dat deze vooral van het “centrale” type waren, wat erop wijst dat er op een bepaald moment onvoldoende prikkeling vanuit de hersenen is om te ademen. De apneus van het “obstructieve” type, wijzend op een mechanische belemmering, waren zeldzaam. Wel is gebleken dat kinderen die overgewicht hadden, relatief vaker apneus van het obstructieve type hadden.

Opvallend was dat de apneus relatief kort duurden (de gemiddelde duur van een apneu was 15 seconden) en dat ze meestal niet gepaard gingen met ernstige dalingen van het zuurstofgehalte in het bloed.



Wat gebeurt er tijdens groeihormoonbehandeling?

Om de invloed van GH-behandeling op de ademhaling tijdens de slaap te onderzoeken werd het slaap-ademhalingsonderzoek 6 maanden na start met GH-behandeling herhaald.

Het totaal aantal apneus (incl oppervlakkig ademen) van de eerste 35 kinderen vóór start met GH was 4.8/uur en 6 maanden na start met GH was deze 4.0/uur. GH-behandeling verergert de ademhalingsstoornissen bij kinderen met PWS dus zeker niet. Bij 4 kinderen werden de neus- en/of keelamandelen operatief verwijderd. Dit was met name het gevolg van de extra controles van de amandelgrootte die tijdens de studie werden uitgevoerd.

Als er sprake was van matig tot ernstig vergrote amandelen werd het advies van een KNO-arts gevraagd, die in de meeste gevallen overging tot operatieve verwijdering. Dit kan de studieresultaten hebben beïnvloed, maar om veiligheidsredenen was dit onvermijdelijk.



Wat gebeurt er tijdens ziekte?

De bedoeling van het onderzoek was om alleen slaap-ademhalingsonderzoek te verrichten als de kinderen niet verkouden waren. Echter, een aantal keren bleek een kind tijdens het onderzoek, een bovenste luchtweginfectie te hebben.

Aangezien een slaapademhalingsonderzoek tijdens een luchtweginfectie als niet betrouwbaar werd beschouwd, was een tweede meting dan een vereiste. Dit heeft wel de mogelijkheid geboden om te zien wat er tijdens –relatief milde- bovenste luchtweginfecties gebeurt. Er werd vastgesteld dat het aantal apneus zeer drastisch toenam tijdens luchtweginfecties. Bovendien waren er meer apneus van het “obstructieve” type. Dit laatste zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door slijm dat moeilijk opgehoest kan worden.

Deze resultaten suggereren dat de ademhalingsproblemen sterk toenemen tijdens luchtweginfecties. Een van de deelnemende kinderen in de studie is onverwacht overleden tijdens een relatief mild ogende luchtweginfectie. De oorzaak van het overlijden was onbekend. Deze jongen had een nagenoeg normaal slaaponderzoek zowel vóór als tijdens GH-behandeling. Dit wijst erop dat een relatief goed slaapademhalingsonderzoek niet uitsluit dat zich ernstige complicaties kunnen voordoen tijdens relatief milde luchtweginfecties.

Het lijkt er dus op dat de ademhalingsproblemen van de kinderen met PWS zich vooral voordoen tijdens luchtweginfecties. Het is belangrijk dat ouders en kinderartsen weten dat kinderen tijdens luchtweginfecties kwetsbaar zijn. Bij ongerustheid is controle door de kinderarts aangewezen.

Conclusies

1. *Ademhalingsproblemen tijdens de slaap komen relatief veel voor bij kinderen met PWS. Er is voornamelijk sprake van apneus van het "centrale" type. Deze apneus zijn relatief kort van duur en gaan niet gepaard met ernstige dalingen van het zuurstofgehalte in het bloed*
2. *Apneus van het "obstructieve" type komen veel minder vaak voor. Bij kinderen met een relatief hoog gewicht is er echter wel vaker sprake van dit type apneu*
3. *Tijdens GH-behandeling verergeren deze slaapademhalingsstoornissen niet*
4. *Tijdens bovenste luchtweginfecties treedt er een toename op van het aantal apneus. Bovendien komen er ook meer apneus voor van het "obstructieve" type*
5. *Een relatief goede ademhaling tijdens de slaap sluit niet uit dat kinderen tijdens een luchtweginfectie toch last kunnen krijgen van apneus*

6. Verband tussen slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen en de psychische en motorische ontwikkeling

Uit recent onderzoek bij gezonde zeer jonge kinderen is gebleken dat kinderen die zodanig snurkten dat de slaap daardoor verstoord werd, tijdens tests voor psychische ontwikkeling significant lagere scores behaalden dan kinderen die deze verstoorde slaap niet hadden. Ook bij oudere kinderen wijst meer en meer onderzoek erop dat slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen, in het bijzonder wanneer ze obstructief van aard zijn, kan leiden tot verminderde scores op intelligentietests alsmede gedragsproblemen. Met name het voorkomen van ADHD is in verband gebracht met dergelijke problemen.

Omdat bij kinderen met PWS beide problemen een rol kunnen spelen: de meeste kinderen hebben een slaap-gerelateerde ademhalingsstoornis en de ontwikkeling verloopt bij kinderen met PWS vaak vertraagd ten opzichte van leeftijdsgenoten, hebben wij onderzocht of er een verband was tussen de ademhalingsstoornissen en de scores tijdens de psychomotorische test bij 22 zeer jonge kinderen. Wanneer gekeken wordt naar het totaal aantal apneus en periodes van "oppervlakkig ademen" werd er geen verband gevonden met de scores op de psychomotorische test. Echter, van de 22 kinderen, waren er 4 waarbij sprake was van obstructieve apneus (>1/uur). Deze kinderen hadden een significant lagere score op de schaal van psychische ontwikkeling dan kinderen waarbij geen obstructieve apneus werden vastgesteld. Mogelijk wijzen deze resultaten erop dat kinderen met obstructieve apneus overdag psychisch minder goed functioneren.

De meest voorkomende oorzaken van obstructieve apneus zijn overgewicht en grote neus/keelamandelen. Het is daarom van groot belang dat op jonge leeftijd bij kinderen met PWS gekeken wordt of er sprake is van obstructieve apneus, als er daarvoor aanwijzingen zijn, zoals snurken tijdens de slaap of ernstig overgewicht. Obstructieve apneus zouden zo vroeg mogelijk behandeld moeten worden om de psychische ontwikkeling optimaal te doen verlopen.

Conclusies

1. *Zeer jonge kinderen met obstructieve apneus scoren lager tijdens tests voor de psychologische ontwikkeling dan kinderen die geen obstructieve apneus hadden*

7. Schildklierfuncties en suikerstofwisseling

Suikerstofwisseling

Daar bekend is dat mensen met reuzegroei door chronische overproductie van GH soms (neiging tot) suikerziekte vertonen werd de suikerstofwisseling tijdens de GH-behandeling vervolgd. Ook is bekend dat mensen met overgewicht vaker stoornissen in hun suikerstofwisseling hebben. De nuchtere suikergehaltes in het bloed tijdens de GH-behandeling bleken binnen de norm te blijven, ook op langere termijn. De insulinespiegels stegen iets tijdens het eerste jaar van behandeling, maar daalden in het tweede jaar. Vergeleken met kinderen die niet met GH behandeld werden bleken de insulinespiegels zelfs lager na 2 jaar GH-behandeling. Geen van de kinderen heeft in de afgelopen 5 jaar suikerziekte ontwikkeld.

Schildklierfuncties

Schildklierfuncties bij kinderen met PWS waren tot nu toe niet uitgebreid beschreven. Echter, een aantal kinderen met PWS hebben een tekort aan schildklierhormoon, waarvoor zij met schildklierhormoon behandeld worden. GH-behandeling heeft ook effect op de schildklierfunctie en kan bij sommige kinderen leiden tot een verminderde hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed. Van de 102 kinderen die deelnamen aan de studie, waren er 4 die al tevoren behandeld werden met schildklierhormoon, omdat zij een te lage hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed hadden. De meeste kinderen bleken echter voldoende van het actieve schildklierhormoon in het bloed te hebben, zowel vóór als tijdens GH-behandeling. Tijdens GH-behandeling daalde de hoeveelheid vrij T4 (dit is het actieve schildklierhormoon) maar dit werd gecompenseerd door een verhoogde omzetting van vrij T4 naar T3 (het meest actieve schildklierhormoon), zodat de kinderen steeds een normale hoeveelheid van het meest actieve schildklierhormoon in het bloed hadden.

8. Conclusies en aanbevelingen

De Nederlandse GH studie heeft duidelijk aangetoond dat GH een positieve rol speelt in de behandeling van kinderen met PWS, in aanvulling op dieet en beweging. Dit is niet alleen belangrijk voor de kinderen met PWS en hun ouders in Nederland, maar ook voor kinderen en ouders buiten Nederland. De studies beschreven in dit boekje zijn gepubliceerd in internationale wetenschappelijke tijdschriften, zodat ook elders kinderartsen toegang hebben tot deze informatie. Kinderen met PWS hebben een kleine lengte en een afwijkende lichaamssamenstelling, zij hebben een relatief lage spiermassa en een relatief hoog percentage lichaamsvet. Daarnaast hebben zij een vertraagde psychische en motorische ontwikkeling. GH-behandeling leidt tot een normale lengte voor de leeftijd, wanneer de behandeling vóór de puberteit wordt gestart. Daarnaast wordt de lichaamssamenstelling gunstig beïnvloed. GH-behandeling heeft een gunstig effect op de psychische en de motorische ontwikkeling van het kind, zeker wanneer op zeer jonge leeftijd al gestart wordt. Echter, lange-termijn gegevens over de psychische en motorische ontwikkeling en lichaamssamenstelling tijdens GH-behandeling zijn nog niet beschikbaar.

Kinderen met PWS hebben slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen, met name centrale apneus (=stoppen van de ademhaling) komen vrij veel voor. Deze apneus zijn relatief kort van duur en gaan meestal niet gepaard met een daling van het zuurstofgehalte in het bloed. Obstructieve apneus komen minder vaak voor, en worden vooral gezien bij kinderen die te zwaar zijn voor hun lengte. GH-behandeling veroorzaakt zeker geen vergering van de slaap-gerelateerde ademhalingsstoornissen. Echter, onafhankelijk van GH-behandeling, blijkt dat als kinderen ziek worden, er sprake is van een sterke toename van het aantal apneus en dat ook obstructieve apneus vaker voorkomen. Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat kinderen tijdens een luchtweginfectie minder goed slijm kunnen ophoesten.

GH heeft geen ongunstig effect voor wat betreft de schildklierfunctie en de koolhydraatstofwisseling.

Het is van groot belang om in de toekomst lange-termijngegevens te verzamelen, om te kunnen onderzoeken of de positieve effecten van GH-behandeling ook op de lange-termijn blijven bestaan. Tevens is het van belang om te onderzoeken of vroeg starten met GH-behandeling gevolgen heeft voor de psychische en motorische ontwikkeling op latere leeftijd en ontwikkeling van overgewicht kan voorkomen.

Op dit moment is GH-behandeling geïndiceerd en geregistreerd voor kinderen met PWS ter verbetering van lengte en lichaamssamenstelling, totdat de kinderen uitgegroeid zijn. Als de kinderen minder dan 0.5 cm / half jaar groeien, of als de groeischijven zijn gesloten, is de volwassen lengte bereikt. Het is echter uit onderzoek gebleken dat de effecten van GH-behandeling op de lichaamssamenstelling omkeerbaar zijn: als GH-behandeling gestopt wordt, verslechtert de lichaamssamenstelling. Sinds kort zijn er aanwijzingen dat ook jong-volwassen PWS patiënten gebaat zouden kunnen zijn bij GH-behandeling voor een optimale lichaamssamenstelling. Toekomstige studies moeten dit uitwijzen.

9. Deelnemende ziekenhuizen

Artsen, en andere medewerkers die de afgelopen jaren nauw betrokken zijn geweest bij de groeihormoonstudie

Hoofdonderzoekers

Prof. Dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog, directeur van de Stichting Kind en Groei

Dr. B.J. Otten, kinderarts-endocrinoloog UMC St. Radboud, Nijmegen

Prof. S.L.S. Drop, kinderarts-endocrinoloog ErasmusMC, SKZ, Rotterdam

Prof. Dr. J.M. Wit, kinderarts-endocrinoloog LUMC, Leiden

Stichting Kind en Groei (voorheen Nederlandse Groeistichting)

Drs. D.A.M. Festen, arts-onderzoeker

Drs. R.A. de Lind van Wijngaarden, onderzoeker

Mevr. P.M.C.C. van Eekelen, verpleegkundige

Drs. M. Wevers, orthopedagoge

Kinderartsen van de deelnemende ziekenhuizen

ErasmusMC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Prof.dr. A.C.S. Hokken-Koelega, Prof.dr. S.L.S. Drop

Universitair Medisch Centrum Radboud, Nijmegen

Dr. B.J. Otten

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof.dr. J.M. Wit, Dr. B. Bakker, Dr. T. Sas, Dr. M.J.E. Walenkamp

VU Medisch centrum, Amsterdam

Dr. P.G. Voorhoeve, Dr. G.A.H. van Mil, Prof.dr. H.A. Delemarre-van de Waal

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. A.S.P. van Trotsenburg

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. C. Rouwe, Dr. W.N. Bakker-van Waarde, Drs. G. Bocca

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Dr.J.J.J. Waelkens, Drs. R.J.H. Odink

MESOS, Utrecht

Dr. J.J.G. Hoorweg-Nijman, Drs. H. van Wieringen

Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

Dr. P.E. Jira

St. Jansdal, Harderwijk

Drs. M. van Leeuwen

Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Dr. E. van Pinxteren-Nagler

Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn

Dr. G.T. Heikens, Drs. T.A. de Heer-Groen

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Dr. C. Westerlaken

Isala Klinieken, Zwolle

Dr. E.J. Schroor

St LucasZiekenhuis, Winschoten

Drs. R.A. Elias

Zuiderzeeziekenhuis, Lelystad

Drs. JW Pilon

Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

Dr. E.C.A.M. Houdijk

Diaconessehuis, Leiden

Drs. D.A.J.P. Haring

Groene Hart Ziekenhuis, Lok. Jozef, Gouda

Dr. F.G.A. Versteegh

Medisch Spectrum Twente, Enschede

Drs. R.F.C.M. Vreuls. Drs. A.N. Bosschaart

Slaapcentrum SEIN, Zwolle

Dr. A.W. de Weerd, Mw. R.A.S. van den Bossche

De Hondsborg, Oisterwijk

Drs. S. Rasenberg, Mw. J. Veen

Artsen, en andere medewerkers die de afgelopen jaren nauw betrokken zijn geweest bij de groeihormoonstudie

Mede-onderzoekers bij specifieke onderdelen van de studie

Slaap-ademhalingsstudies

Dr. K.F.M. Joosten, kinderarts-intensivist, ErasmusMC, SKZ, Rotterdam

Dr. L.J. Hoeve, KNO-arts, ErasmusMC, SKZ, Rotterdam

Psychomotorische ontwikkeling bij zeer jonge kinderen

Dr.A.C. Lindgren, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Dr. B. Böhm, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Prof.dr. M. Hadders-Algra, UMCG, Groningen

Fysiotherapie bij zeer jonge kinderen

Dr. M.W.G. Nijhuis-van den Sanden, UMC St. Radboud, Nijmegen

Drs. L. Reus, UMC St. Radboud, Nijmegen

Koolhydraatstofwisseling

Dr. A.W. van Toorenenbergen, ErasmusMC, Rotterdam

Schildklierstofwisseling

Prof.dr. T.J. Visser, ErasmusMC, Rotterdam

Revalidatiegeneeskunde

Dr. R. van den Berg, ErasmusMC, Rotterdam

Dhr. J.F. van Nieuwenhuijzen, ErasmusMC, Rotterdam

Prof.dr. H.J. Stam, ErasmusMC, Rotterdam

Kinder-urologie, lab endocrinologie

Dr. K. Wolffenbüttel, ErasmusMC, SKZ, Rotterdam

Prof.dr. F.H. de Jong, ErasmusMC, Rotterdam

Statistiek

H.J. Duivenvoorden, biostatisticus, ErasmusMC, NIHES, Rotterdam

10. Milou

Groeihormoon

Ik ben sterk geworden van de groeihormonen
Ik ben blij met de prikken
Want ik ben heel erg gegroeid door de groeihormonen
Ik haat Prader-Willi
Want dat vind ik niet leuk dat ik Prader-Willi heb
Ik wil net zo zijn als mijn zus
Want mijn zus wordt niet dik
Ik wel, dat is niet eerlijk
Want mijn zus eet veel
Jullie mogen het weten
Dat vind ik niet leuk
Mijn zus eet heel veel en ze wordt niet dik
daarom vind ik het niet leuk dat ik Prader Willi heb
Tessa dat is mijn zus
Mijn zus eet chocola, snoep, noten en nog veel meer
Als ik te veel snoep word ik dik en mijn zus niet
Ik zit op een speciale school in Hilversum
Omdat ik niet goed ben met leren
Dat kan mijn zus wel erg goed, leren
Dat vind ik niet leuk dat ik een handicap heb
Want mijn zus heeft geen handicap en is een normaal kind
Zo wil ik ook zijn, een normaal kind
Ik heb het klein beetje, Prader-Willi
Want m'n moeder hoeft niet de kasten waar eten in zit op slot te doen
Want ik pak het niet stiekem uit de kast
Daarom hoeft mijn moeder niet zo boos te doen
Ik vraag het netjes aan mijn moeder of ik drinken en eten mag pakken
Ik ben een heel verstandig kind
Met Prader-Willi
Ik schep een keer op bij het avondeten en
Daarna eet ik nog een toetje
Daarna merk ik dat mijn buik vol is
En dan eet ik niet meer
's Ochtends een boterham en een kop thee
's Ochtends op school eet ik een koekje en een pakje drinken
's Middags twee boterhammen en een pakje drinken
En als ik uit school kom
Neem ik een koekje en een beker drinken
Eind van de middag eet ik een bakje fruit
Na het avondeten eet ik een koekje en een kopje thee

Groetjes van Milou

november 2006



Prader-Willi Syndroom

Nieuwe inzichten en effecten van groeihormoonbehandeling

Auteurs:

Drs. D.A.M. Festen, arts-onderzoeker

Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, directeur Stichting Kind en Groei

Mw. P.M.C.C. van Eekelen, verpleegkundige

Coverillustratie: Donnée Festen

Druk: Nuance Print

Lay-out: Niels Lange

Meer informatie: Stichting Kind en Groei

www.kindengroei.nl